

汉丹必妥治疗慢性活动性肝炎 肝纤维化的临床研究*

程明亮 丁一生 罗永芳 田苗 吴君 罗天永 吴亚云 刘琴 杨京

1994 年 5 月~1995 年 6 月我们采用病理组织学与血清学方法, 观察汉丹必妥对慢性活动性肝炎肝纤维化患者 40 例的疗效, 现报告如下。

临床资料

40 例住院患者均符合慢性活动性肝炎的诊断标准(1990 年上海全国肝炎会议标准)^①, 肝纤维化的诊断均经病理组织学检查或血清学检查, 即透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、层粘蛋白(Laminin, LN), 血清 III 型前胶原(Precollagen type III, PC III), 各项检测指标属于正常者, 不列入本研究之列。将全部病例随机分为治疗组和对照组, 治疗组 20 例, 其中男 16 例, 女 4 例, 年龄 32~58 岁, 平均年龄 44 岁, 病程 3.5~18 年, 平均 7.5 年; 对照组 20 例, 男 16 例, 女 4 例, 年龄 30~59 岁, 平均 42 岁, 病程 4~16 年, 平均 7 年。男女分配同治疗组相等, 年龄、病程与治疗组比较无统计学差异, 具有可比性。

治疗方法

1 服药方法 治疗组口服汉丹必妥冲剂, 由汉防己 20 g 丹参 20 g 赤芍 20 g 败酱草 15 g 马蹄金 12 g 马鞭草 10 g 等组成, 贵州都匀制药厂生产, 批号 940102。每次 15 g, 开水冲服, 每日 3 次, 对照组口服复肝康冲剂, 含丹参、赤芍、当归、柴胡、黄芪、醋香附, 辽宁中药研究所制药厂生产, 批号 930810。每次 10 g, 每日 3 次冲服, 两组疗程均为 3 个月。治疗组与对照组均服用维生素 C 0.2 g, 每日

2 次, 维生素 E 50 mg, 每日 2 次, 齐墩果酸(贵州贵阳制药厂生产, 批号 940601)40 mg, 每日 3 次。两组病例均未加用其他药物治疗。

2 观察项目 (1)症状和体征: 包括乏力、纳差、腹胀、肝区疼痛、低热、肝病面容、肝掌、蜘蛛痣、男性乳房增大等。(2)肝功能: 包括 ALT、白蛋白、球蛋白及蛋白电泳变化。(3)乙型肝炎病毒感染标记物: 包括 HBsAg、HBsAb、HBcAb、HBeAg、HBeAb、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸, 采用聚合酶联法, 按说明书操作。(4)肝纤维化血清学指标: HA、LN、PC III, 均在治疗初期及疗程结束时, 晨 7:30 采患者肘静脉血 8 ml, 超低温保存, 一次备检。(5)病理学检查: 经病理诊断 25 例, 治疗前后两次肝活体组织学检查(肝活检)8 例, 主要观察治疗前后病理组织学上纤维化的改善变化情况。

3 统计学方法 采用 t 检验, χ^2 检验。

结 果

1 症状体征改善情况 治疗组与对照组服药 3 个月后, 乏力、纳差、肝区不适等症状及肝病面容、肝掌、肝脾质地大小等体征方面均获得明显改善, 但两组间各症状体征消失率比较, 无明显差异($P > 0.05$)。

2 肝功能复常率及血清 HA、LN、PC III 变化 两组患者接受治疗后肝功能均恢复正常, 血清白蛋白升高, 球蛋白下降, 两组间无显著差异($P > 0.05$), HA、LN、PC III 的变化有显著差异 见附表。

3 乙型肝炎病毒感染标记物变化 两组治疗后

附表 两组血清白蛋白、球蛋白、HA、LN、PC III 治疗前后的变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数		白蛋白	球蛋白	HA	LN	PC III
			(g/L)	(g/L)	(ng/ml)	(μ g/L)	(μ g/L)
治疗	疗前	20	31.54 $\pm$ 2.32	31.92 $\pm$ 7.89	184.0 $\pm$ 42.2	420.0 $\pm$ 68.0	148.3 $\pm$ 46.2
	疗后	20	39.35 $\pm$ 5.41	29.32 $\pm$ 7.08	85.0 $\pm$ 38.4* Δ	142.8 $\pm$ 36.4* $\Delta\Delta$	81.4 $\pm$ 32.6 Δ
对照	疗前	20	31.64 $\pm$ 3.63	32.15 $\pm$ 7.67	186.0 $\pm$ 40.2	418.0 $\pm$ 59.3	146.7 $\pm$ 42.0
	疗后	20	38.24 $\pm$ 4.61	30.48 $\pm$ 6.90	125.1 $\pm$ 35.8	316.2 $\pm$ 51.4	113.4 $\pm$ 40.5

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

*贵州省科委重点攻关项目基金资助
贵阳医学院附属医院(贵州 550004)

HBsAg 阴转 4 例, 治疗组与对照组各 2 例, HBeAg 和乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸阴转 6 例, 两组阴转例

数均等。

4 病理学检查 治疗前后两次肝活检 8 例, 其中治疗组 6 例, 对照组 2 例。治疗组治前肝穿刺活检门管区或沿肝小叶延伸纤维增生 6 例, 有 4 例还可见弓形纤维形成及多细胞板, 2 例有假小叶开始形成, 治疗后, 其中有 3 例沿肝小叶延伸增生的纤维基本消失, 2 例弓形纤维及假小叶获得明显改善, 周边纤维减少, 并见有较多新生肝细胞出现, 1 例变化不明显; 对照组 2 例, 治疗前后肝组织学检查对比, 无明显变化。

讨 论

迄今为止, 国内外治疗肝纤维化尚无理想方法^[2]。西医方面虽然应用了一些抗肝纤维化药物以期达到抑制胶原的合成或增加降解, 如用秋水仙碱、马洛替酯, γ -干扰素等, 但疗效仍未完全肯定, 并存在一定程度的毒副作用或费用昂贵, 不易被临床接受。近年来, 中医中药治疗肝纤维化已有了令人瞩目的发展, 国内车建途等^[3]用汉防己甲素治疗肝硬化 33 例, 用药 3 个月至 0.5 年后动态观察了患者血清中 III 型胶原肽(P-III-P)含量的变化, 结果表明, 对 P-III-P 有明显的降低作用, 提示汉防己甲素对肝纤维化有抑制或逆转的作用, 马学惠等^[4]观察了丹参对肝纤维化重吸收的影响, 发现丹参能降低大鼠肝纤维化中胶原蛋白的含量, 增加尿中羟脯氨酸的排泄量; 杨大国等^[5]重用赤芍治疗慢性肝炎肝纤维化, 显效率为 74.8%, 我们曾用 α_1 型基因工程干扰素和汉丹冲剂治疗早期肝硬化 16 例, 经病理组织学、血清学及影像技术检查初步证明, 汉防己、丹参确能使肝纤维化获得改善^[6]。基于上述研究的基础, 本研究应用汉丹必妥冲剂治疗慢性活动性肝炎肝纤维化患者 20 例, 复肝康冲剂治疗 20 例作为对照, 观察了患者症状体征的变化、肝功能的复常率、乙型肝炎病毒感染标记物阴转情况, 治疗前后血清 HA、LN、PC III 的水平变化和部分肝活检病理组织学的改变。两组患者用药

3 个月后, 症状体征的改善、肝功能恢复均有明显疗效, 两组间比较无显著差异, 但在血清 HA、LN、PC III 的水平变化上有显著性差异($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$)。国内外不少研究已证明, 在慢性肝病患者血清中检测 HA、LN、PC III, 能可靠地反映纤维化的程度和活动度, 是目前观察抗肝纤维化药物较为公认的血清学指标^[7-9]。治疗组服用汉丹必妥冲剂 3 个月后, 患者血清中 HA、LN、PC III 明显下降, 对照组下降不明显, 并且治疗组部分肝活检组织学对比亦表明, 肝纤维化有明显改善, 可以认为, 汉丹必妥中的主要中药成分汉防己、丹参、赤芍, 在近期内具有良好的抗肝纤维化作用, 其确切的作用机制及远期疗效, 有待于进一步开展深入研究。

参 考 文 献

1. 第六届全国病毒性肝炎会议修订. 病毒性肝炎防治方案(试行). 中华内科杂志 1991; 30(1): 10-14.
2. 王宝恩, 王惠吉. 病毒性肝炎防治研究. 第 1 版. 北京: 中国科学技术出版社, 1991: 300-306.
3. 车建途, 陆汉明, 李定国. 治疗肝纤维化药物. 中华消化杂志 1993; 13(1): 50-52.
4. 马学惠, 赵元昌, 尹 儒, 等. 丹参对肝纤维化重吸收的作用. 中西医结合杂志 1988; 8(3): 161-163.
5. 杨大国, 王林杰, 宋为云, 等. 重用赤芍治疗慢性肝炎纤维化前后肝穿组织学比较. 中国中西医结合杂志 1994; 14(4): 207-208.
6. 程明亮, 陆 彤, 吴亚云, 等. α_1 型基因工程干扰素和汉丹冲剂治疗早期肝硬化的组织学研究. 中国中西医结合杂志 1995; 15(5): 300-301.
7. 王吉耀, 朱无难. 透明质酸的代谢与肝病. 中华消化杂志 1991; 11(1): 41-42.
8. 王杰军, 孔宪涛, 李 石, 等. 血清层粘蛋白变化反映慢性肝病的病理变化. 临床肝胆病杂志 1994; 10(3): 136-137.
9. 叶红军, 高永生, 王丽英, 等. 血清 III 型前胶原对肝硬化的诊断价值. 临床肝胆病杂志 1993; 9(1): 30-31.

(收稿: 1995-08-14 修回: 1996-03-22)

大型实用工具书《中药现代研究与临床应用》I、II 已经出版。该书是一部全面、系统、详实地反映常用中药各领域研究成果的大型专著, 对常用中药化学成分、分析方法、药理作用、药剂学和炮制研究、组织培养及现代临床应用逐项进行全面的论述, 特别是对近十年新的研究成果作了重点的论述, 为保障全书内容更为全面, 特与美国权威检索机构联网, 对国外研究中药的情况进行了计算机检索, 获得了大量难得的资料。全书引用国内外论文超过 15000 篇, 其中仅人参就有 500 余篇。该书具有较强的科学性、系统性和实用性, 第 I 册收载中药 119 种, 第 II 册收载中药 160 种, I、II 册共 279 种。该书对广大的中医药工作者, 医药大专院校师生具有很大的参考意义, 可为中药的研制开发提供全面系统的基础资料。欲购者请直接汇款至北京东直门内中国中医研究院针灸所收发室转阴健收(100700)。第 I 册 88 元, 第 II 册 85 元, 邮购另加 15% 邮费。